193

us der Medizinischen Klinik der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg. Direktor Prof. Dr. Cobet.

Die Anwendung von Protamin-Zink-Insulin beim Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades des Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Vorgelegt von
Helmut Weller
approbierter Zahnarzt aus Bautzen

ANE MEDICAL LIBRARY

1939

Vereinigte Druckereien Paul Gutte, Zittau

is der Medizinischen Klinik der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg. Direktor Prof. Dr. Cobet.

Die Anwendung von Protamin-Zink-Insulin beim Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades des Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Vorgelegt von

Helmut Weller

approbierter Zahnarzt aus Bautzen

1939

Vereinigte Druckereien Paul Gutte, Zittau

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152001_0069

Meinen lieben Eltern
und Tante Elisabeth
in Dankbarkeit gewidmet

1. Berichterstatter: Dozent Dr. Ratschow

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Cobet

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juli 1939

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Die Anwendung von Protamin-Zink-Insulin beim Diabetes mellitus.

Fast gleichzeitig mit der Entdeckung des Insulins begannen Versuche, die Anwendungsform zu verbessern. Man gab das Insulin parenteral, peroral, durch Inhalation und per Klisma. Bis auf die parenterale Anwendung, führten diese Bemühungen nicht zu einem praktisch brauchbaren Behandlungsweg. Parallel hierzu wurde versucht, die Resorptionsgeschwindigkeit des Insulins zu ändern, um seine stoßartige Wirkung abzuschwächen. Man hoffte dadurch eine Wirkung zu erreichen, die dem physiologischen Geschehen besser entsprach.

Ueber die im Organismus stattfindende Steuerung der Insulinsekretion ist wenig bekannt. Sicher ist nur, daß die Abgabe in einem zeitlichen und quantitativen Verhältnis zur Aufnahme und Resorption der Nahrung steht und daß auch im Ruhestoffwechsel Insulin zur Kohlehydratverarbeitung unbedingt notwendig ist. Die Beschäftigung mit der Wirkungsweise des Insulins stellte somit die Aufgabe, die künstliche Insulinzufuhr der physiologischen Insulinsekretion anzugleichen.

Die Korrelation zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Insulinsekretion findet im Blutzuckerspiegel ihren Indikator; denn eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels hat die Ausschüttung von Insulin zur Folge. Diese zusätzliche, selbstregulatorische Insulinsekretion ist 7 Stunden nach einer Kohlehydratmahlzeit abgeschlossen. Anfänglich ist sie überschießend, es folgt der alimentären Hyperglykämie eine hypoglykämische Nachphase, wird eine zweite Mahlzeit innerhalb dieser Sekretionsphase gegeben, so trifft sie auf eine Insulinbereitschaft. Die zweite alimentäre Hyperglykämie ist niedriger und fällt schneller ab als die erste. (S t a u b) [1]). Da die Mahlzeiten im allgemeinen in einem Abstand folgen, der innerhalb der Dauer dieser Insulinose liegt, heißt das also, daß der Körper dauernd in Insulin-

bereitschaft steht. Dieser Rhythmus kann im Bedarfsfalle vom Sympathikus durchbrochen werden. Neben der chemischen und nervösen Regulation ist endlich auch das Insulin selbst dadurch beteiligt, daß ein hoher Insulinspiegel weitere Sekretion hemmt. Physiologisch besteht also ein gewisser Dauerinsulinspiegel, der entsprechend der Nahrungsaufnahme und durch sie veranlaßt, ansteigt. Diese alimentäre Insulinausschüttung wird durch die bis vor kurzem übliche subcutane Behandlung nur unvollkommen nachgeahmt; denn das bisher angewandte Insulin wirkt, da es innerhalb von wenigen Minuten resorbiert wird, wesentlich heftiger, da eine Regulation von seiten des Organismus ausfällt. Die sich hieraus ergebenden Nachteile können Glykosurie, Hyperglykämie und Acidose einerseits und Hypoglykämie andererseits zur Folge haben. Eine äußerst spezialisierte Behandlung mit großen Opfern an Bewegungsfreiheit von seiten des Kranken ergibt sich hieraus zwangsläufig.

Die Beschäftigung mit neuen Methoden der Insulinbehandlung muß die Regulations- und Kompensationsmöglichkeiten des Körpers in Betracht ziehen. Es verstößt gegen die Vorgänge im intermediären Stoffwechsel, große, schnellwirkende Insulindosen zu geben, falls kein Koma diabetikum besteht; denn hierdurch kann der Körper in der Gegenregulation geübt werden.

Die Entwicklung der Depot-Insuline.

Das Insulin wurde im Jahre 1921 von den kanadischen Forschern Banting und Best[2]) entdeckt. Es wird aus Tierpankreas gewonnen und stellt das der diabetischen Bauchspeicheldrüse fehlende Hormon dar, das für den Zuckerabbau unerläßlich ist. Es wird subcutan, intramusculär oder intravenös gegeben. Sehr bald nach der Reindarstellung des Insulins wurde der Wunsch laut, eine Form zu finden, in der das Insulin tatsächlich im Organismus vorkommt und zur Wirkung gelangt. Man war bestrebt, ein Insulinpräparat zu schaffen, das nicht so schnell von den Geweben resorbiert wird und dessen Wirkung sich gleichmäßig über eine längere Zeit verteilt. Somit war der Wunsch, ein Insulin mit Depotwirkung herzustellen, formuliert.

Die ersten in dieser Richtung angestellten Versuche fallen in das Jahr 1923. Campbell[3]) verwandte ein getrocknetes Insulin

in einer 20%igen Lösung von Gummi arabikum. Die Resorption war nur wenig verzögert, die Kohlehydrattoleranz jedoch etwas gebessert. Hedvall[4]) mischte das Insulin mit Olivenöl und hoffte dadurch eine Resorptionsverzögerung und damit eine Depotwirkung zu erzielen. Die Untersuchungen gediehen nicht über das Versuchsstadium hinaus, da die Dosierung außerordentlich schwierig und unsicher war. Bernhardt und Strauch[5]) versuchten im Jahre 1926 durch Zusatz von Myrizin und Cholesterin die Schwierigkeiten zu überwinden, aber auch diese Versuche scheiterten. Später versuchte man das Insulin mit Depotwirkung in einer geeigneten Form peroral zu verabreichen. Das Insulin wurde aber entweder von den Magen- und Darmsäften zerstört oder es ging mit dem ihm beigegebenen Ferment in eine feste chemische Verbindung ein, so daß gar kein Insulin resorbiert werden konnte.

Umber[6]) berichtet 1931 über Versuche mit Lipensyl, einer öligen Suspension von Insulin, zuerst angegeben von Chabanier und Mitarbeitern[7]). Wegen seiner Zähflüssigkeit, seiner schlechten Dosierbarkeit und seines ungleichmäßigen Effektes konnte es nicht weiter zur praktischen Anwendung gelangen.

Dolfini und Deganello[8]) erreichten durch Zusatz einer 10%igen Gelatinelösung zum Insulin eine weniger brüske und regelmäßigere Wirkung. Diese Versuche mußten wegen Hautreizungen abgebrochen werden.

Das Jahr 1935 weist weitere Versuche über Insulinkombinationen auf. Contini[9]) injizierte Insulin mit Lecithin und stellte dabei eine stärkere und nachhaltigere Erniedrigung des Blutzuckers fest, als bei der gleichen Dosis reinen Insulins. Dabei ist die Wirkungsverbesserung vollkommen unabhängig davon, ob Insulin und Lecithin als Mischung am selben Ort verabreicht wird, oder ob beide getrennt, aber gleichzeitig, an verschiedenen Körperstellen injiziert werden. Er konnte mit geringeren Dosen Aglykosurie und Normoglykämie erreichen. Stärkere Grade von Hypoglykämie wurden subjektiv ohne wesentliche Störungen vertragen.

Inzwischen untersuchten Katsch, Scholderer und Klatt[10]) Insulin, dessen Resorption durch Zusatz kolloider Stoffe verzögert wird. Nach nicht befriedigenden Vorversuchen mit den verschiedensten Zusammensetzungen dieser Art, kamen sie am Ende zu einem Depot, das sie „A. Z." nennen und das den von ihnen gestellten Ansprüchen genügen soll. Es gelang ihnen, die Wirksamkeit dieses Depots an 23 mittelschweren und schweren Diabetikern zu erweisen.

Ebenso bewährte es sich bei Mastkuren und in der Behandlung von Leberkranken.

Im weiteren Verlaufe dieser Versuche stellte dann im Jahre 1936 die I. G. Farben das Insulin-Durante (Klein, Große)[11]) her. Als Vehikel benutzte man ein Gemisch wachsartiger, gepufferter Lipoide, dem man wechselnde kleine Elektrolytmengen zugesetzt hatte, um die Viskosität des kolloidalen Systems je nach Wunsch verändern zu können. Katsch, Scholderer und Klatt[10]) unternahmen mit dem Insulin-Durant die ersten klinischen Versuche, die anfänglich erfolgversprechend verliefen. Doch in einer ganzen Reihe von Fällen traten hypoglykämische Erscheinungen auf, die auf ungleichmäßige Resorption zurückgeführt wurden. Später berichteten Umber und Störring[12]) von verschieden zusammengesetzten Insulin-Durant-Präparaten und beobachteten dabei günstige Ergebnisse. Sie erreichten eine Verringerung der Anzahl der Insulininjektionen, ferner eine Nivellierung der Blutzuckertageskurve. Da das Insulin-Durant in ein Lipoidgemisch eingebettet ist, muß es mit einer besonderen Spritze intraglutäal eingespritzt werden, was dem Kranken seine Anwendung nach der Entlassung aus der stationären Behandlung sehr erschwert. Die Depotwirkung des Insulin-Durante erstreckt sich in manchen Fällen auf zwei bis drei Tage. Die dadurch bedingte besondere Modifizierung der Kohlehydratzufuhr stellt für den entlassenen Kranken ebenfalls eine unerwünschte Erschwerung in der Durchführung der Diät dar.

Gray[13]) verwendet ein Insulintanat. Langsame Lösung in den Geweben, Vertiefung der Nüchternblutzuckerwerte und Verringerung der Menge sollen seine Vorteile sein.

Clausen[14]) erreichte durch Zusatz kleiner Mengen Adrenalin eine protrahierte Wirkung des Insulins. Bei Anwendung des Adrenalin-Insulin-Gemisches sah er eine verlängerte Wirkung. Ferner gestaltete sich der Tagesverlauf der Blutzuckerkurve günstiger als bei Anwendung des gewöhnlichen Insulins. Wird Insulin und Adrenalin gleichzeitig, aber an verschiedenen Körperstellen injiziert, so kommt der Effekt nicht zustande, somit ist er nur Folge der resorptionshemmenden Adrenalinwirkung. Bei intravenöser Applikation des Adrenalin-Insulin-Gemisches kommt das Adrenalin garnicht zur Wirkung. Das Präparat, das als Adrenalin-Insulin Novo im Handel ist, wurde von Beckmann und Weitzsäcker[15]) abgelehnt, da sie bei ihren angestellten klinischen Versuchen erfahren mußten, daß die Wirkung zu inkonstant war.

Von ganz anderen Voraussetzungen ging man bei der Herstellung des „Deposulins“ (Dr. Brunnengräber)[16]) aus. Hier wurde das Insulin mit Hypophysenhinterlappenhormon kombiniert. Theoretisch ist die Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons in dieser Kombination durchaus noch nicht klar. Möglicherweise verhindert der lokale vasopressorische Effekt des Hormons eine zu schnelle Resorption des Insulins. Auch scheint es nicht ausgeschlossen, daß hierdurch eine hormonale Beeinflussung des Pankreas und seiner Inkrete stattfindet.

Raab[17]) hatte früher bereits festgestellt, daß durch das Hypophysenhinterlappenhormon nicht nur der Blutzucker, sondern auch die Blutfette beeinflußt werden, auch soll sich die Menge der im Blut kreisenden Ketosubstanzen vermindern. Zudem konnten Voegtlin, Thompson und Dunn[18]) experimentell zeigen, daß die toxische Wirkung des Insulins durch gleichzeitige Pituitrinwirkung unterdrückt werden kann. Ueber gute klinische Erfahrungen mit „Deposulin“ berichtete zum erstenmal Schweer[19]). Die Anwendung des Deposulins erfordert zuerst eine genaue Einstellung auf Normalinsulin. Die Umstellung auf Deposulin kann, sofern es sich nicht um mehr als 100 Einheiten täglich handelt, ohne Uebergangsstadium in der Weise erfolgen, daß die notwendige Insulintagesdosis auf einmal in der Form von Deposulin, am besten früh, injiziert wird. Umber, Störring und Glet[20]) fanden bei Anwendung von Deposulin, daß der anfängliche Blutzuckeranstieg, entsprechend der theoretisch zu erwartenden Abriegelung zunächst auf eine verzögerte Insulinresorption schließen ließ, aber der weitere Verlauf der Blutzuckertageskurve zeigte eine stoßartige Insulinaufnahme, deshalb lehnen sie es ab, das Präparat weiterhin in der Praxis zu verwenden.

Lautenschläger[21]) hat ein kolloidales Insulinsystem hergestellt, mittels einer synthetisierten zyklischen Verbindung des Surfen, das bereits als Oberflächen- und Tiefenantiseptikum im Handel war. Dieses Surfen-Insulin wird als „Depotinsulin Bayer“ in homogener Suspension geliefert und enthält halbsoviel Zink als Protamin-Zink-Insulin. Umber, Störring und Föllmer[22]) berichten über gute klinische Erfolge bei Anwendung des Depot-Insulin-Bayer. In einer letzten Veröffentlichung über Depotinsuline gibt Umber[21]) an, daß er, seitdem er über größere Zahlen ambulant weiterbehandelter Diabetiker verfügt, des öfteren nach zwei- bis dreimonatiger Behandlungsdauer lokale Reizerscheinungen, sogar Infiltrate beobachtet hat, die manches Mal die Insulinwirkung beeinträchtigten. Der-

artige Reizerscheinungen sind auf den Trikresol-Phosphatpuffer oder Zinkzusatz zurückzuführen. Bei den neuesten Chargen, die keinen dieser Zusätze enthalten, soll es gelungen sein, die lokalen Reizerscheinungen auszuschalten.

Das Protamin und Protamin-Zink-Insulin.

Die erwähnten Insulinpräparate haben also die auf sie gesetzten Hoffnungen nicht in dem erwarteten Maße erfüllt. Erst durch die Zuführung von Eiweißbausteinen ließ sich eine bessere Depotwirkung erzielen. Die Beimengung von Eiweiß zum Insulin erscheint zunächst den bisherigen Bestrebungen entgegengesetzt; hatten sich doch die Insulin herstellenden Firmen bemüht, ein möglichst eiweißfreies Präparat in den Handel zu bringen, um die früher öfters beobachteten anaphylaktischen Erscheinungen zu vermeiden. Unsere bisherigen Insuline sind dadurch praktisch eiweißfrei geworden. Wenn man jetzt, um eine protrahierte Wirkung zu erzielen, dem gereinigten Insulin wieder fremdes Eiweiß zusetzt, so mußte dieses Vorgehen Bedenken erregen, doch scheinen die bisherigen Erfolge die Brauchbarkeit dieser Eiweißinsuline zu bestätigen.

Hagedorn[23]) hat in ausgedehnten Versuchen das Insulin mit bestimmten basischen Eiweißkörpern, so unter anderem mit dem Miescher-Kosselschen Protamin aus dem Laich der Regenbogenforelle gekoppelt und damit depotfähig gemacht. Dieses gekoppelte Insulin stellt ein feines Präcipitat in homogener Suspension dar. Injiziert bleibt es zunächst ungelöst im subkutanen Gewebe liegen und wird erst allmählich durch aktive Gewebszelltätigkeit aus dem Insulin-Protaminkomplex zu löslichem Insulin abgebaut, das nicht mehr stoßweise, sondern nach und nach zu wesentlich verlängerter Wirkung kommt. Umber, Störring und Glet[20]) sowie Falta[21]) berichten, daß die angestellten klinischen Versuche zu sehr guten Resultaten geführt haben. Einer allgemeinen Einführung in die Diabetesbehandlung stellte sich folgende Schwierigkeit in den Weg. Es muß vor seiner Verwendung mit einem Phosphatpuffer versetzt werden, der eine Ausfällung des Protamin-Insulins erzeugt. Diese Mischung stellt dann nach mehrfachem Umschwenken eine homogene Protamin-Insulin-Suspension dar, die einen pH-Wert 7,3 hat, der dem des

Gewebes angeglichen ist. Der Diabetiker ist somit gezwungen, jede einzelne Insulinampulle vor der Verwendung selbst zu puffern wodurch Irrtümer nicht auszuschließen sind.

Beecher und Krogh[25]) wiesen nach, daß das gewöhnliche Insulin schon nach etwa 45 Minuten aus den Geweben verschwindet, während das Protamin-Insulin noch bis zu fünf Stunden nachweisbar ist.

Schon vor diesen neueren Feststellungen von Hagedorn hatten Bertrand und Macheboeuf[26]) Versuche darüber angestellt, inwieweit es möglich sei, die Wirkung des Insulins durch Zusatz von Metallen zu verändern. Sie beobachteten hierbei, daß vor allem Kobalt und Nickel die Insulinwirkung verlängern. Klinische Versuche darüber liegen nicht vor.

1935 erbrachten Fisher und Scott[27]) den Nachweis, daß Zink in verhältnismäßig großer Menge in der Bauchspeicheldrüse vorkommt. Nach Scott und Fisher[28]) verbinden sich 1,5 bis 3 Moleküle Zink mit 1 Molekül Insulin zu einem regulären Zinksalz. Bei Überschuß von Zink resultiert ein irreguläres Zinkinsulin. Nach den Angaben von Joslin[29]) hat Protamin-Zink-Insulin gegenüber dem Protamin-Insulin eine stark verlängerte Wirksamkeit bis zu 24 Stunden, wobei die Wirkung erst nach etwa 6 bis 8 Stunden eintritt.

Die klinischen Arbeiten über Protamin-Insulin von Hagedorn, Jensen, Krarup, Wodstrup[23]); Root, Howard, Marble, Stotz, White[30]); Campbell, Fletscher, Kerr[31]); Möller, Thomsen[32]); Boyd[33]); Longwell, Ravin[34]); Schnohr[35]); Lönberg[36]); de Jong[37]); Richardson, Bowie[38]); Rathery, de Traverse[39]); Jakobi[40]); Niels[41]); Sindonie[42]); Vesa[43]); Nelson, Waldo, Clyde[44]); Drysdale[45]); und die über Protamin-Zink-Insulin von Beckmann und Weitzsäcker[15]); Umber, Störring und Glet[20]); Bürger, Nonnenbruch, Straub[46]); Falta[24]): Heinsen, Reinwein[47]); Rabinowitch, Fowler, Corcoran[48]); Scott, Fisher[28]); Kerr[49]); Joslin, Wilder, Rabinowitch[50]); Bertram[51]); Himsworth[52]); Lawrence, Archer[53]); Fellinger, Boyd, Newcomb[54]); Ricketts[55]); Levitt, Christy[56]); Harrop, Whitehill[57]); Meyler, Maar[58]); Boller, Pilgerstorfer, Robbers, Stoll[59]); Kestermann, Schleining[60]); Martin[61]); Taubenhaus[62]); Engel[63]); Boulin[64]); Borromeo[65]); Mc. Cullagh[66]); Hulst, Vogelenzang[67]); Schwab[68]) zeigten, daß mit Protamin-Zink-Insulin ein tatsächlicher Vorteil in der Behandlung des Diabetes mellitus erreicht werden kann.

Eigene Erfahrungen mit Protamin-Zink-Insulin.

An der medizinischen Universitätsklinik Halle kam deshalb nur ein Präparat in Frage, welches eine möglichst gleichmäßige Resorptionsgeschwindigkeit, gute Verträglichkeit und damit gleiche Wirksamkeit bei gleichbleibender Qualität gewährleisten konnte. Durch freundliches Entgegenkommen der Firma Dr. Fresenius, Bad Homburg, stand uns schon ab September 1937 das englische „A. B."-Brand-Protamin-Zink-Insulin zur Verfügung, das in seiner Zusammensetzung den von Hagedorn angegebenen Vorschriften des Protaminzusatzes und den von Scott und Mitarbeitern vorgeschriebenen Zinkzusatz entsprach. Martin[61]) erkannte bald, daß dieses Insulin dem Altinsulin gegenüber wesentliche Vorteile bot. So wurde das Protamin-Zink-Insulin „A. B."-Brand seit $1^1/_2$ Jahren ausschließlich als Depotinsulin verwendet.

51 Zuckerkranke, deren Diabetes seit Jahren besteht, denn dies ist notwendige Voraussetzung für den Vergleich mit Altinsulin, erhielten „A. B."-Protamin-Zink-Insulin, nachdem sie mit Altinsulin so eingestellt waren, daß keine Glykosurie mehr bestand und die Blutzuckertageskurve so gut wie möglich der Norm angeglichen war. Die Insuline wurden stets subkutan gespritzt. Das Protamin-Zink-Insulin muß vor der Injektion geschüttelt werden, die Spritzen dürfen keinerlei Alkoholreste mehr enthalten, falls sie damit desinfiziert worden sind, sonst entstehen durch geringe Mengen Zinkalkoholat grüne Flecke an der Injektionsstelle, außerdem wird die Depotwirkung ungünstig beeinflußt. Die Zuckerkranken erhielten täglich etwa 1,0 bis 1,2 g Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht, die Gemüsekohlehydrate, nicht über 40 g täglich, wurden nicht in Rechnung gestellt, von den übrigen Kohlehydraten wurde entsprechend der Toleranz gegeben, jedoch nicht weniger als 1 g pro Kilogramm Körpergewicht. Die täglich zu gebende Menge Fett wurde berechnet aus der Differenz zwischen Gesamtkalorien, errechnet aus 30 Kalorien pro Kilogramm Körpergewicht mal Körpergewicht und den Kalorien, die im gegebenen Eiweiß und den Kolehydraten enthalten sind.

Die Blutzuckertageskurven wurden so gewonnen, daß von morgens 6 Uhr bis abends 10 Uhr zweistündlich eine Doppeltbestimmung nach Hagedorn-Jensen ausgeführt wurde. Der Urin wurde sechsstündlich aufgefangen. Nur bei solchen Kranken, deren Urin zuckerfrei war, sind Tageskurven vorgenommen worden.

Zeichenerklärung:

Die Pfeile tragenden Säulen entsprechen dem gegebenen Insulin, wobei die schwarzen Protamin-Zink-Insulin, die gestrichelten Altinsulin bedeuten. Die viereckigen Säulen entsprechen den gegebenen Kohlehydraten; hierbei beziehen sich die schwarzen auf die Verteilung bei Protamin-Zink-Insulin, die gestrichelten bei Altinsulin. Bei den Eintragungen der Kohlehydratmengen und der Insuline sind die zeitlichen Verhältnisse gewahrt.

Wir teilen im folgenden die Ergebnisse bei 51 Zuckerkranken mit. Zur besseren Übersicht haben wir die Kranken, je nach der Zahl der bisher notwendigen Tagesinjektionen von Altinsulin, in mehrere Gruppen eingeteilt.

Gruppe I.

Eine Injektion Altinsulin wird durch eine Injektion Protamin-Zink-Insulin ersetzt.

Der 55 Jahre alte Diabetiker K. K., dessen Zuckerkrankheit seit 6 Jahren bekannt ist, spritzte außerhalb Insulin, ohne strenge Diät zu halten. Wegen Atemnot und zeitweisen Oedemen der Beine suchte er die Klinik auf. Nach Digitalisierung und vierwöchentlicher diätetischer Einstellung zeigte seine Blutzuckertageskurve (Fig. 1, Kurve 1) einen Niveauunterschied von 134 mg % zwischen höchstem und tiefstem Blutzucker. Man sieht aus den in der Kurve eingetragenen Kohlehydratmengen, daß $^2/_3$ der täglich gegebenen Kohlehydrate bald nach der Injektion gegeben wurden. Hierbei war der Urin stets zuckerfrei. Selbst dieser mit Unbequemlichkeit verbundene äußere Zwang der Ballung der Kohlehydrate auf den Vormittag war doch nicht immer in der Lage, eine hypoglykämische Reaktion, bezw. hypoglykämische Beschwerden zu vermeiden. Wobei hier unberücksichtigt bleiben soll, ob diese Beschwerde auf den Blutzuckersturz innerhalb von drei Stunden um 134 mg % oder auf das kurzdauernde Niveau von 76 mg % zurückzuführen war. Verschiedene Versuche, die Blutzuckerkurve besser zu nivellieren durch andere

Verteilung der Kohlehydrate, Mehrgabe von Kohlehydraten oder Aenderung der Insulindosis wurde mit Glykosurie oder hypoglykämischen Reaktionen beantwortet. Diese Schwierigkeiten wären nur zu überwinden gewesen, wenn man sich zu einer zweiten Injektion von Altinsulin hätte entschließen wollen. Nach 14tägiger Gabe von 15 Einheiten Protamin-Zink-Insulin (Fig. 1, Kurve 2) wurde bei völlig gleicher Menge und Verteilung der Diät die zweite Tageskurve gewonnen. Sie zeigt einen Niveauunterschied von nur 66 mg %.

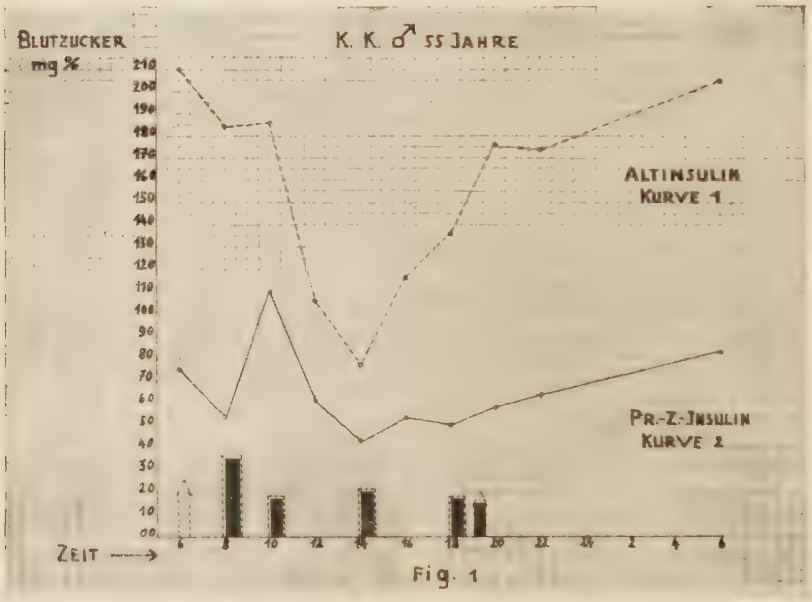

Fig. 1

Diese Kurve scheint deshalb besonders interessant, weil

1. obwohl fünf Einheiten Insulin weniger gegeben wurden, das durchschnittliche Niveau des Blutzuckers wesentlich niedriger lag,
2. obgleich sich der Blutzucker längere Zeit zwischen 45 und 60 mg % bewegte, es zu keinen hypoglykämischen Reaktionen kam.

In Figur 2 sind die Tageskurven des 47 Jahre alten Diabetikers K. S. eingezeichnet, der die Klinik aufsuchte wegen einer im Zusammenhang mit seiner Erkrankung aufgetretenen Furunkulose. Nach Abklingen der Hautaffektion und Rückkehr der Blutsenkung zur Norm, zeigte die nach 25 Einheiten Altinsulin gewonnene Tageskurve einen Niveauunterschied von 132 mg %, wobei auch hier $^2/_3$ der Kohlehydratmengen bald nach der Insulininjektion gegeben wurden. Nach Umstellung auf Protamin-Zink-Insulin konnten sieben Tage später eine Tageskurve gewonnen werden (Fig. 2, Kurve 2), die nur einen Niveauunterschied von 79 mg % ergab, ohne jegliche hypoglykämische Erscheinungen.

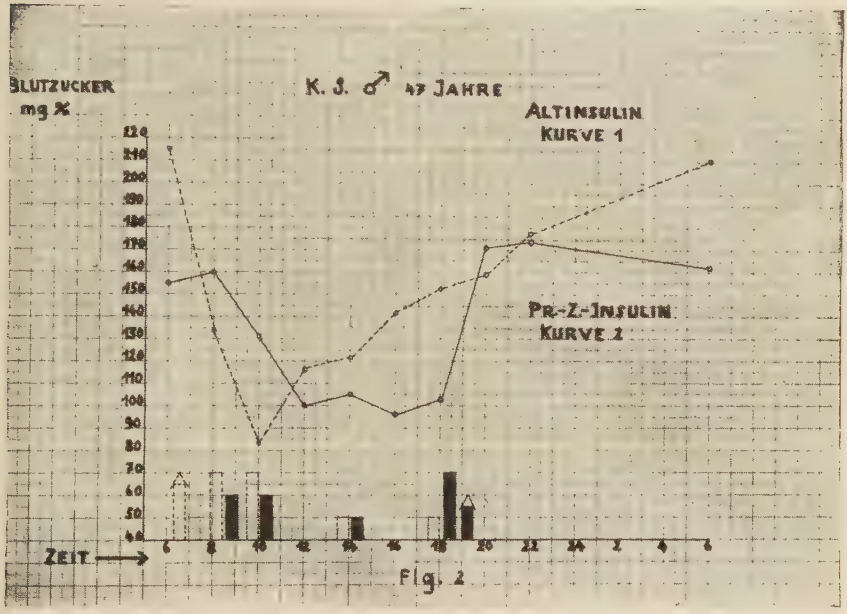

Fig. 2

Bei 8 weiteren Kranken dieser Gruppe fand sich, allgemein gesehen, als Vorteil der Protamin-Zink-Insulin-Anwendung ein Ausgleich der großen Blutzuckerschwankungen und gleichzeitig eine Verbesserung der Kohlehydrattoleranz, die entweder durch Einsparung von Protamin-Zink-Insulin oder durch eine Erhöhung der Kohlehydratmenge ausgenutzt werden konnte.

Gruppe II.

Zwei Injektionen Altinsulin werden durch eine Injektion Protamin-Zink-Insulin ersetzt.

Die meisten unserer Kranken gehören zu dieser Gruppe. Bei ihnen ist die Zuckerkrankheit so schwer, daß sie immer wieder zur Neueinstellung in Abständen von ein bis zwei Jahren in die Klinik kommen.

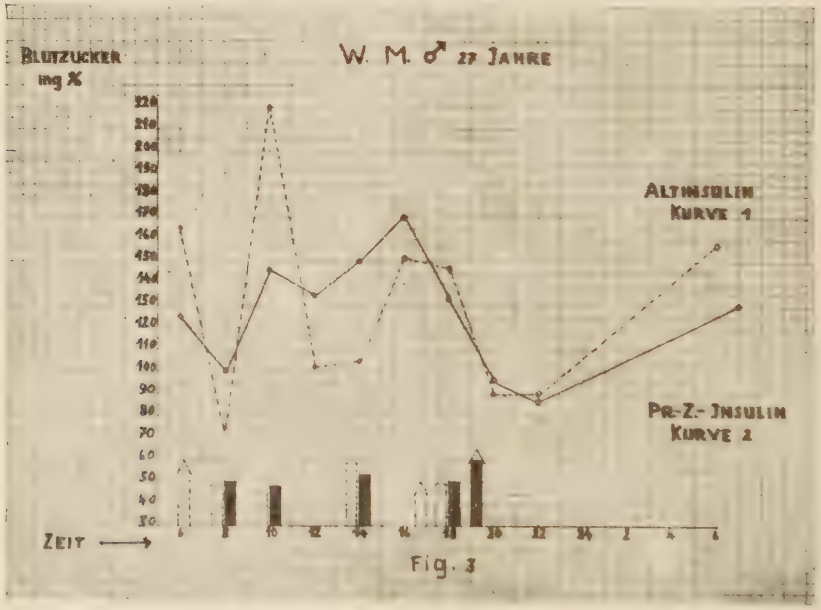

Fig. 3

Der 27 Jahre alte W. M. suchte wegen starker Gewichtsabnahme die Klinik auf. Er hatte bei Kohlehydratbeschränkung täglich 25 + 15 Einheiten Insulin gespritzt. Nach vierwöchentlicher Behandlung und diätetischer Einstellung wurde bei zwei Spritzen Altinsulin eine Blutzuckertageskurve (Fig. 3, Kurve 1) gefunden, die eine größte Differenz von 148 mg % aufwies. Bei fast gleicher Kohlehydratverteilung wurde nach einer Spritze von 30 Einheiten Protamin-Zink-Insulin

abends eine Nivellierung der Blutzuckerkurve auf 84 mg % erreicht. Es konnten in diesem Falle 10 Einheiten Insulin eingespart und 10 g Kohlehydrate mehr gegeben werden.

Der 57 Jahre alte A. Z. suchte die Klinik wegen eines Schweißdrüsenabszesses auf, dem vor drei Wochen eine inzwischen abgeklungene akute Halsentzündung vorausgegangen war. Nach vierwöchentlicher Beobachtungszeit wurde er auf 25 und 10 Einheiten

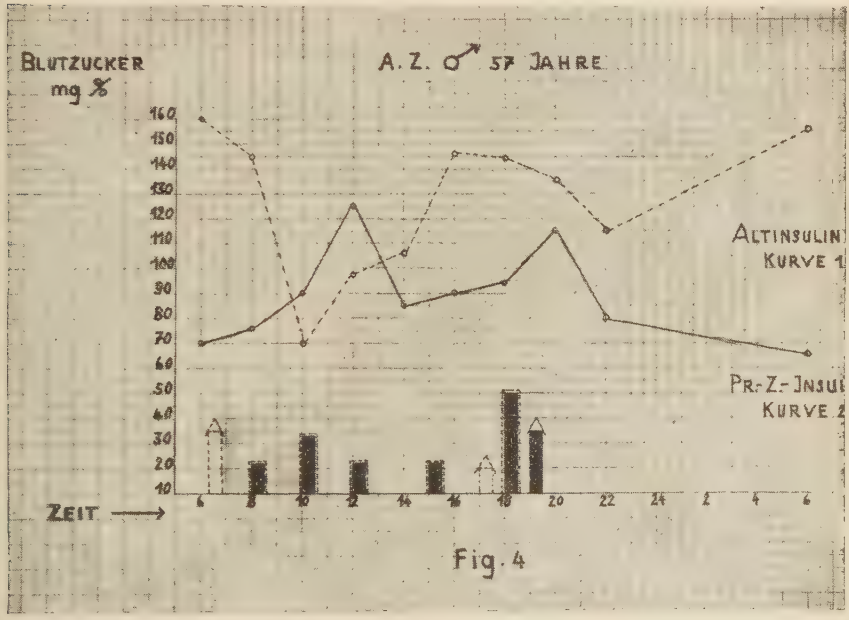

Fig. 4

Altinsulin bei 100 g Kohlehydratgabe eingestellt. Seine Blutzuckerkurve (Fig. 4, Kurve 1) ergab einen maximalen Niveauunterschied von 90 mg %. Bei gleicher Kohlehydratmenge und Verteilung und bei 25 Einheiten Protamin-Zink-Insulin wurde die wesentlich ausgeglichenere Kurve 2 (Fig. 4) gefunden, deren größter Unterschied 60 mg % beträgt. Der Urin war dabei stets zuckerfrei. Es konnten bei gleicher Kohlehydratmenge 10 Einheiten Insulin und eine Injektion eingespart werden.

Die gleichen günstigen Verhältnisse wurden beobachtet bei der 59 Jahre alten F. T., die der Klinik seit drei Jahren bekannt ist und alle Jahre neu eingestellt wurde. Bei 30+25 Einheiten Altinsulin täglich und 78,8 g Kohlehydrate zeigte ihre Tageskurve (Fig. 5, Kurve 1) einen Niveauunterschied von maximal 172 mg %. Hierbei war die Kranke außerordentlich insulinempfindlich und schon geringe zeitliche Verzögerungen der Kohlehydratzufuhr führten zu hypoglykämischen Erscheinungen. Bei einer Spritze von 50 Einheiten

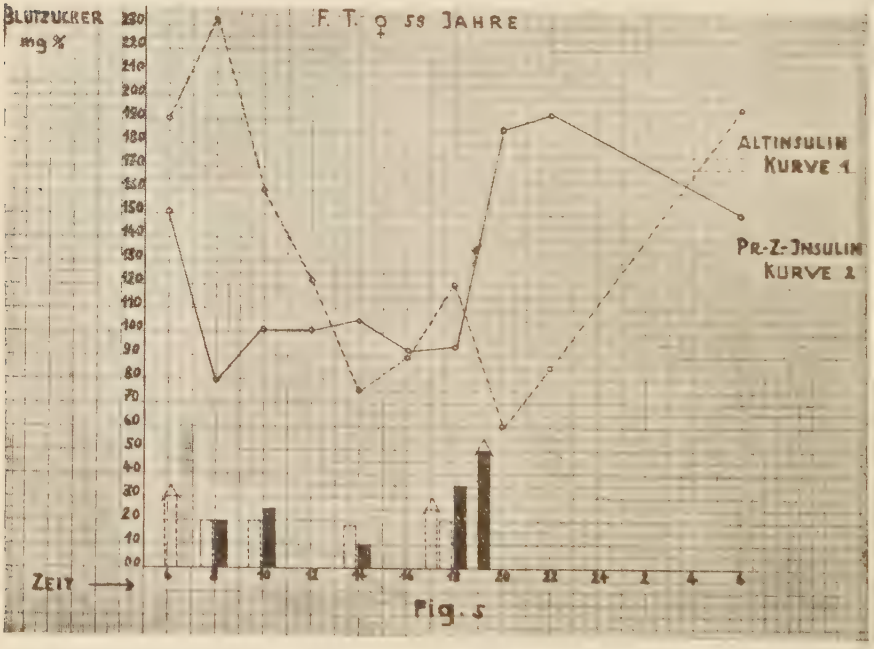

Fig. 5

Protamin-Zink-Insulin konnte die Kurve 2 (Fig. 5) gewonnen werden, wobei zwar weniger die maximale Schwankung beeinflußt wurde, dafür aber deutlich die wesentlich trägeren Ausschläge bei den einzelnen Kohlehydratgaben zu sehen sind. Hypoglykämien wurden keine mehr beobachtet.

29 Kranke dieser Gruppe zeigten ähnlich günstige Verhältnisse, wobei immer wieder neben der geringen Neigung zu hypoglykämischen Reaktionen und der Nivellierung der Blutzuckerkurve besonders

auffällt, daß eine wesentliche Besserung der gesamten Stoffwechsellage zu beobachten war, die durch Kohlehydratzulage oder durch Insulineinsparung ausgenützt werden konnte. Ein weiterer nicht zu unterschätzender Vorteil lag für die Kranken dieser Gruppe darin, daß eine Spritze täglich eingespart wurde.

Bei dieser Gruppe von Kranken befanden sich noch einige, die, als sie mit Altinsulin eingestellt waren, täglich dreimal Insulin spritzen mußten. Sie waren zwar mit zwei Injektionen Altinsulin im Stoff-

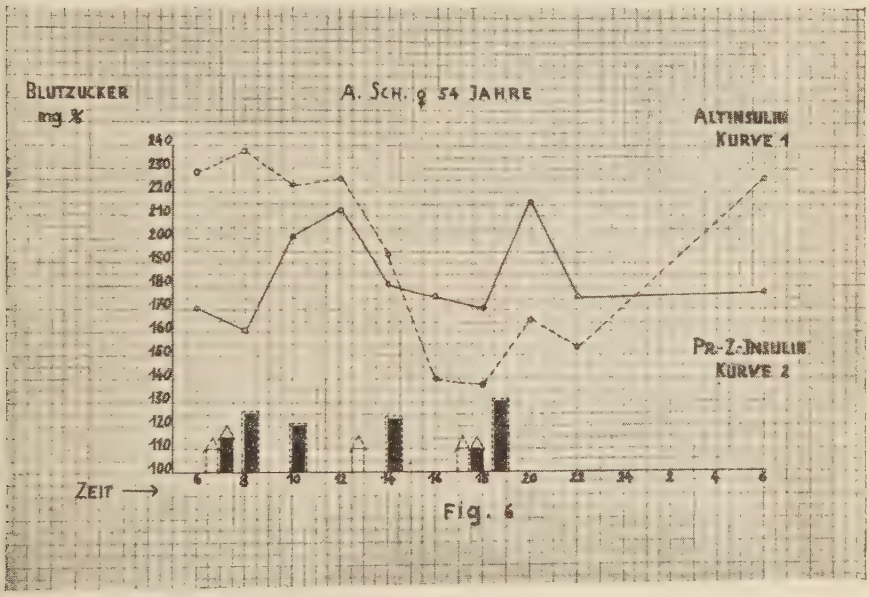

Fig. 6

wechselgleichgewicht gewesen, schieden hierbei aber dauernd Zucker aus und ihre Blutzuckertageskurve zeigte große Schwankungen. Wurde die Insulinmenge vergrößert, so traten hypoglykämische Beschwerden auf. Um ihre Tageskurve der Norm anzugleichen und ihren Urin zuckerfrei zu bekommen, erwies sich eine dreimalige Injektion täglich als unbedingt notwendig. Auch hier gelang es, durch eine Spritze Protamin-Zink-Insulin Zuckerfreiheit des Urins und Nivellierung der Blutzuckertageskurve zu erreichen. Diese letzten Kranken stellen den Uebergang zur nächsten Gruppe dar.

Gruppe III.

Drei Injektionen Altinsulin werden durch zwei Injektionen Protamin-Zink-Insulin ersetzt.

Die 54 Jahre alte A. Sch., deren Diabetes seit Jahren besteht, erhielt täglich dreimal 10 Einheiten Altinsulin, hierbei zeigte die Blutzuckerkurve (Fig. 6, Kurve 1) einen Niveauunterschied von 100 mg %. Da die Kranke einerseits außerordentlich insulinemfindlich war, andererseits eine niedrige Nierenschwelle bestand, konnte keine Spritze eingespart werden unter Vergrößerung der beiden anderen Injektionen. Nach Umstellung auf zwei Injektionen Protamin-Zink-Insulin wurde die Kurve 2 (Fig. 6) erhalten, wobei außer der Einengung der Schwankungsbreite fünf Einheiten Insulin täglich weniger notwendig waren.

Bei zwei Kranken der gleichen Gruppe konnte ebenfalls unter Einsparung von Insulin eine Spritze täglich weniger gegeben werden. Auch hier fand ein Ausgleich der Blutzuckertageskurve statt.

Gruppe IV.

Drei Injektionen Altinsulin werden durch eine Injektion Altinsulin und eine Injektion Protamin-Zink-Insulin ersetzt.

Die Kranken dieser Gruppe sind dadurch gekennzeichnet, daß die eigene Insulinproduktion soweit eingeschränkt ist, daß selbst der Ruhestoffwechsel nicht mehr im Gleichgewicht gehalten wird.

Der 55 Jahre alte P. E., der der Klinik seit 1935 bekannt ist, wurde im präcomatösen Zustand aufgenommen. Nach dreiwöchigem Klinikaufenthalt wurde die Kurve 1 (Fig. 7) gewonnen. Es bestand bei diesem Kranken eine hohe Nierenschwelle, denn trotz des Nüchternblutzuckerwertes von 290 mg % morgens, wurde kein Zucker ausgeschieden. Eine Nivellierung der Blutzuckerkurve wäre zu erreichen gewesen, wenn nachts noch eine Injektion Insulin gegeben worden wäre. Doch wäre hierbei der Kranke nicht mehr arbeitsfähig gewesen. Nach Umstellung auf Protamin-Zink-Insulin wurde die zweite Kurve (Fig. 7, Kurve 2) gewonnen. Es zeigt sich hier

deutlich, daß durch die Protamin-Zink-Insulin-Spritze das Durchschnittsniveau der Kurve wesentlich herabgedrückt wird. Die täglich gegebenen Kohlehydratmengen konnten dann leicht durch eine Spritze Altinsulin ausgeglichen werden. Mit der Umstellung auf Protamin-Zink-Insulin wurden gleichzeitig 25 Einheiten Insulin eingespart.

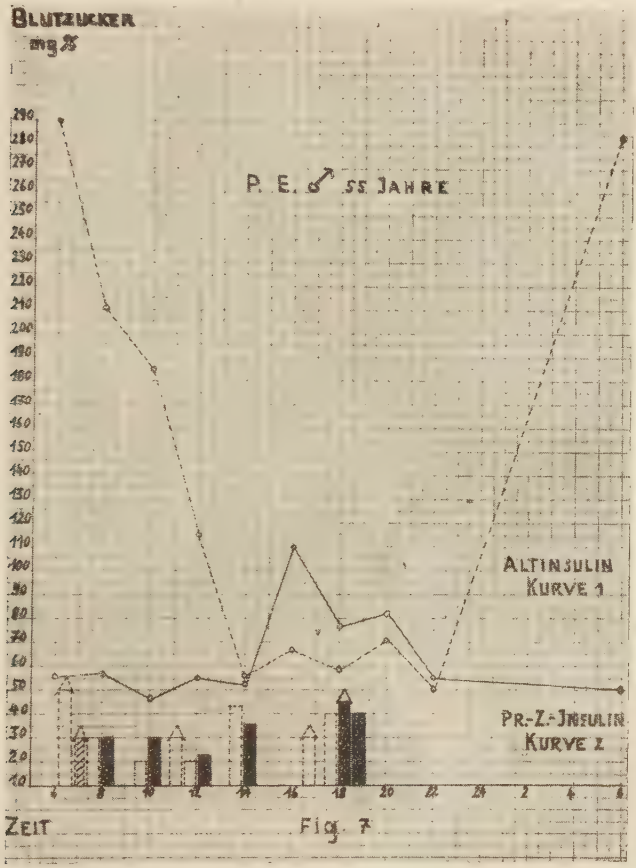

Fig. 7

Bei drei weiteren Kranken derselben Gruppe lagen die gleichen Verhältnisse vor. Auch bei ihnen konnte Insulin eingespart und die tägliche Kohlehydratmenge erhöht werden.

Gruppe V.

Zwei Injektionen Protamin-Zink-Insulin täglich.

Bei acht Kranken gelang es nicht mit einer Injektion Protamin-Zink-Insulin auszukommen, da ihr Insulinbedarf bei ausreichender Diät so groß war, daß bei Gaben bis zu 90 Einheiten Protamin-

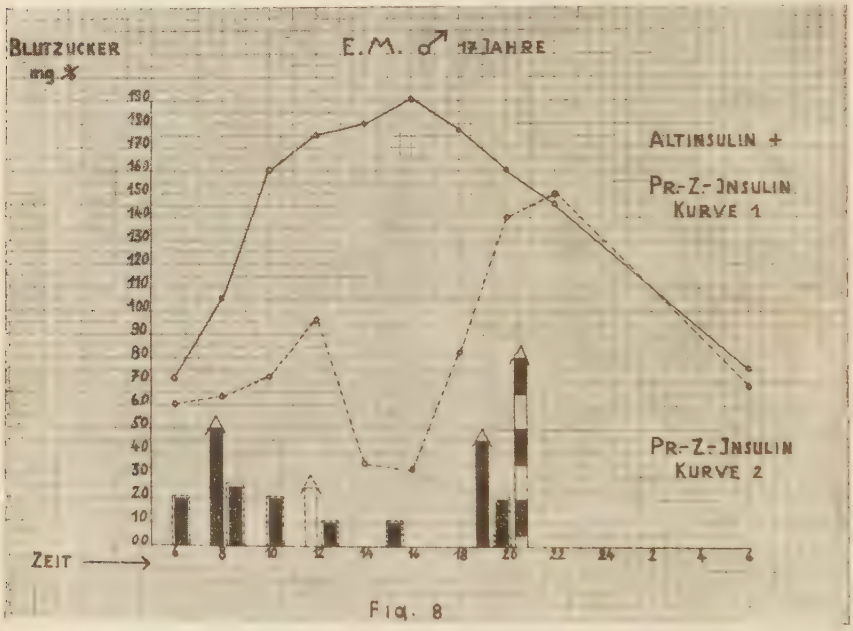

Fig. 8

Zink-Insulin täglich wesentliche Blutzuckersteigerungen und Glykosurie bestanden. Bei diesen Kranken war zwar Protamin-Zink-Insulin in der Lage, während der Nacht den Blutzucker bis an die untere Grenze zu senken, doch konnten ausreichende Mengen Kohlehydrate deshalb tagsüber nicht völlig verarbeitet werden, weil das Protamin-Zink-Insulin zu langsam wirkt. Bei einigen Kranken wurden diese Schwierigkeiten dadurch umgangen, daß neben der Protamin-Zink-Insulin-Verabreichung abends, morgens eine Injektion Altinsulin gegeben wurde. (Siehe vorige Gruppe.) Da jedoch der gleiche Effekt

mit zwei Injektionen Protamin-Zink-Insulin zu erreichen war, wurde später, um Verwechslungen von seiten des Kranken zu vermeiden, ausschließlich Protamin-Zink-Insulin gegeben. Als Beispiel sei die Blutzuckertageskurve des 17 Jahre alten E. M. angeführt, der 25 Einheiten Altinsulin und 80 Einheiten Protamin-Zink-Insulin erhielt. Nach Umstellung auf zwei Injektionen Protamin-Zink-Insulin, 50 und 45 Einheiten, zeigte seine Tageskurve ebenfalls einen wesentlich ausgeglicheneren Verlauf.

Beim kindlichen Diabetes hat die Protamin-Zink-Insulin-Anwendung wegen der starken Labilität des kindlichen Blutzuckers vor Altinsulin die gleichen Vorteile gezeigt, die sich hier jedoch besonders günstig auswirken. Drei Kranke zwischen 11 und 15 Jahren ließen bei der Einstellung auf Protamin-Zink-Insulin besonders deutlich die protrahierte Wirkung erkennen. In den Arbeiten von Boyd[38]), Frey[69], [70]), Newcomp, Dick, Schnute[71]), Drysdale[45]), Engel[63]) konnte dies bei einer wesentlich größeren Anzahl zuckerkranker Kinder gezeigt werden.

Auswertung der Befunde.

Eine Gegenüberstellung der Behandlung mit Protamin-Zink-Insulin gegen Altinsulin zeigt die Tabelle. In ihr sind nur die Kranken aufgeführt, welche nach Einstellung auf Altinsulin vollständig auf Protamin-Zink-Insulin umgestellt werden konnten. Hierbei zeigt sich in jedem Falle, daß entweder Insulin eingespart wurde oder mehr Kohlehydrate gegeben werden konnten.

Vergleicht man die gegebenen Einheiten von Altinsulin und Protamin-Zink-Insulin bei all den Kranken, die die gleiche Kohlehydratmenge erhalten haben, so zeigt sich, daß 32% Protamin-Zink-Insulin weniger gegeben werden mußte, um den gleichen Wirkungsgrad zu erzielen. Hieraus könnte man schließen, daß das „A.B."-Brand-Protamin-Zink-Insulin vielleicht mehr Einheiten im Kubikzentimeter enthält oder aber die Altinsuline weniger haltbar als das Protamin-Zink-Insulin seien. Dies ist jedoch nicht der Fall; denn auch Protamin-Zink-Insuline anderer Firmen haben die gleichen Eigenschaften (siehe [30] bis [68]). Vergleichende Untersuchungen haben darüber hinaus gezeigt, daß Altinsulin wesentlich länger haltbar ist — mindestens zwei Jahre — als Protamin-Zink-Insulin, von dem nur für ein halbes Jahr gleichbleibende Wirkung garantiert wird.

Nr. der Krankenblätter	Name	Alter in Jahren	Dauer der Zuckerkrankheit in Jahren	Einstellung m. Altinsulin		Einstellung m. Pr.-Z.-I.		Insulineinspar. i. %	Erhöhung der K. H. i. %
				Insulin-E.	K. H. i. g	Insulin-E.	K. H. i. g		
3322	K. K. ♂	55	1½	20	79	15	99	25	25
3422	K. S. ♂	50	1½	25	81	15	82	40	1,2
2457	F. L. ♀	50	½	15	81	20	120	—33	47
1424	A. W. ♀	59	10	20	63	30	102	—50	63
2558	A. Z. ♂	57	3	25 + 10 = 35	100	25	100	29	0
3229	W. M. ♂	27	½	25 + 15 = 40	82	30	92	25	11
3086	F. T. ♀	59	3	30 + 25 = 55	78	50	83	9	6
2273	A. B. ♂	37	2	15+15+15=45	105	40	118	11	12
3171	O. E. ♂	33	4	25 + 15 = 40	78	35	96	13	23
2754	H. K. ♂	19	2½	30 + 15 = 45	136	30	137	33	0,7

2087	K. H. ♂	42	4	35 + 25 = 60	90	45	107	25	19
1983	W. H. ♂	34	½	20 + 10 = 30	89	30	89	0	0
1561	E. G. ♀	49	7	50 + 30 = 80	113	50	113	37	0
1732	E. M. ♂	17	½	35 + 25 = 60	113	45	113	25	0
1695	M. F. ♀	59	9	25 + 15 = 40	107	35	107	13	0
3066	P. T. ♂	32	13	35 + 10 = 45	80	35	80	22	0
463	M. L. ♂	27	2	40 + 25 = 65	104	30	104	54	0
2074	F. K. ♂	44	2	30 + 20 = 50	79	40	94	20	19
2267	O. H. ♂	58	½	30 + 30 = 60	143	40	143	33	0
2287	M. A. ♀	51	2	10+10+10=30	93	20	100	33	8
587	A. Sch. ♀	54	7	10+10+10=30	97	15 + 10 = 25	97	16	0
482	A. M. ♂	42	½	25	99	20	99	20	0

Vergleichende Versuche am pankreasdiabetischen Hund sind in der Lage, diesen scheinbaren Widerspruch zu klären. So konnte einerseits von Cobet und Nothmann[72]) gefunden werden, daß Insulin, nachdem es in der Blutbahn nachweisbar ist, bald im Urin ausgeschieden wird, d. h. es wird nur ein Teil des Insulins im Kohlehydratstoffwechsel verbraucht, das übrige jedoch bald unwirksam. Andererseits ergab sich bei der Bestimmung des Insulin-Kohlehydrat-Aequivalents durch Strack und Balzer[73]), Strack, Balzer und Gminder[74]), Holm[75]), Hedon[76]), daß, je weniger Insulin in der Zeiteinheit gegeben wurde, um so größer verhältnismäßig seine Wirkung war. Bei Dauerinsulintraubenzuckerinfusionen wurde bei einer Beobachtungszeit von 12 Stunden ein Aequivalent von 1 : 4 gefunden, d. h. eine Einheit Insulin war in der Lage, 4 g Kohlehydrate umzusetzen. Wurde jedoch die Insulinmenge verringert und erst nach 36 Stunden bei dauernder Kohlehydratgabe ein der Norm entsprechender Blutzucker erreicht, so ergab sich ein Aequivalent von 1 : 11,1, d. h. eine Einheit Insulin war in der Lage, 11,1 g Kohlehydrate im Ruhestoffwechsel zur Verwertung zu bringen. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß Insulin stärker wirksam ist, wenn es in niedriger Konzentration dem Blute angeboten wird.

Eine große Gabe von Altinsulin wird sicher langsamer von den Geweben resorbiert als eine kleine. Gäbe man jedoch die gleichgroße Gabe Insulin in vielen kleinen Einzeldosen hintereinander, so wäre die Konzentration des Insulins im Blute niedriger. Die Gegenregulationen des Körpers Ausscheidung, Abbau, Zerstörung würden wesentlich geringer, hiermit wäre der Wirkungsgrad von kleinen verzettelten Dosen Altinsulin höher anzusetzen. Diese Beobachtung macht man auch in den Fällen, in denen große Kohlehydratmengen beim Zuckerkranken durch eine Altinsulingabe abgedeckt werden sollen, hierzu wird mehr Insulin notwendig sein als der zugelegten Kohlehydratmenge entspricht. Bei der Behandlung des Koma diabetikum, wo früher bis zu mehreren hundert Einheiten Altinsulin auf einmal gespritzt werden mußte, sieht man ähnliches. Gibt man kleinere, häufigere Dosen, so ist zu seiner Behandlung weniger Insulin notwendig. Eine maximale Ausnützung der Wirkung des Insulins kann also nur erreicht werden, wenn an seinem Wirkungsort keine über die Bedarfsgrenze wesentlich hinausgehende Insulinkonzentration vorhanden ist. Insuline, die langsam resorbiert werden, sind hierzu günstiger, da in der Zeiteinheit nur kleine Mengen am Wirkungsort eingreifen, aber beim Zuckerkranken im gesteigerten

Blut- und Gewebszucker immer verwertbare Kohlehydrate vorfinden werden. Hieraus erklärt sich die bessere Wirksamkeit einer gleich großen Protamin-Zink-Insulinmenge gegenüber Altinsulin.

Die Hypoglykämie.

Bei der Protamin-Zink-Insulin-Behandlung verlaufen die Hypoglykämien anders als bei der Anwendung von Altinsulin. Die klassischen Symptome: Schwitzen, Zittern, Herzklopfen und Heißhunger treten hierbei in den Hintergrund. Dagegen äußern sie sich in der Regel in Kopfschmerzen, oft mit migräneartigem Charakter, depressiver Stimmung, Appetitlosigkeit, Apathie, Arbeitsunlust und Konzentrationsunfähigkeit. Die auftretende Uebelkeit kann bis zum Erbrechen führen. Das Auftreten der Hypoglykämie beim Altinsulin wird nicht nur durch den außerordentlich tief liegenden Blutzucker bedingt; denn Hypoglykämien können auch bei höherem Blutzucker auftreten, ein Teil der Symptome muß demnach auf den schnellen Abfall des Blutzuckers zurückgeführt werden (Umber) [77]). Eine Bestätigung hierfür zeigt auch der Kranke K. K. (s. Fig. 1, Kurve 1), der bei Altinsulin häufiger um 14 Uhr hypoglykämische Erscheinungen hatte, obwohl um diese Zeit sein Blutzucker um 77 mg % lag. Nach Protamin-Zink-Insulin wurden diese Werte täglich stundenlang unterschritten (Fig. 1, Kurve 2), jedoch keinerlei Beschwerden beobachtet. Drei Kranke, bei denen unter den gleichen Gesichtspunkten zu Zeiten als sie auf Altinsulin eingestellt waren, der Blutzucker kontrolliert wurde, waren nach Protamin-Zink-Insulin bei niedrigeren Blutzuckerwerten ebenfalls beschwerdefrei. Bertram [51]) beobachtete Blutzuckerwerte von 25 mg %, die ohne Schockwirkung bei Protamin-Zink-Insulin vertragen wurden. Ricketts [55]) beschreibt ebenfalls Kranke, bei denen Blutzuckerwerte unter 30 mg % ohne Symptome einer Hypoglykämie beobachtet worden sind.

Die Hypoglykämie bei abendlicher Protamin-Zink-Insulin-Injektion tritt, wenn überhaupt, in den frühen Morgenstunden auf. Die meisten Kranken verschlafen jedoch ihre Hypoglykämie, während dieses Zustandes ist der Puls klein und der Blutdruck etwas erniedrigt. Viele Kranke können sich dieser Störung ihres Wohlbefindens garnicht erinnern. Der Organismus gleicht diesen Zustand ohne äußeres Ein-

greifen selbst aus, der Nüchternblutzucker am darauffolgenden Morgen erreicht durch Gegenregulation dann wieder höhere Werte. Bei älteren Diabetikern, die häufig an Kreislaufkrankheiten leiden, sind, wegen der starken Senkung des Blutdruckes, derartige hypoglykämische Zustände nicht immer ganz unbedenklich.

Schwindelgefühl, Gleichgewichtsstörungen und oftmals ein feinschlägiger Tremor werden ebenfalls manchmal als Ausdruck der Hypoglykämie bei Protamin-Zink-Insulin gesehen. Dextrosegaben waren in jedem Falle in der Lage, die Beschwerden zu beseitigen. Doch empfahl es sich, größere Mengen von Dextrose zu verwenden, als man es in der Behandlung des Schocks bei Altinsulinüberdosierung gewohnt ist. Bei tiefer Bewußtlosigkeit wurde Traubenzucker intravenös oder intramuskulär gegeben, bis der Kranke selbständig schlucken konnte. Mit einer Gesamtmenge von 20 g Glukose war man in jedem Fall in der Lage, völlige Beschwerdefreiheit zu erzielen.

Wirkungsdauer von Protamin-Zink-Insulin.

Die resorptionsverzögernde Wirkung des Protamin-Zink-Insulins wird dadurch erreicht, daß ein bei pH 7 schwerlösliches Salz zwischen dem hydroxylgruppenreichen Albumin-Insulin und dem aminogruppenreichen Protamin gebildet wird. Der Zusatz von Zink macht dieses Salz noch schwerer löslich. Richardson[38]) fand, daß der Einfluß von Protamin-Insulin ohne Zink auf den Blutzucker etwa doppelt so lang anhält wie Altinsulin. de Jong[37]) sah eine Verlängerung der Wirkung des Protamin-Insulins auf den Blutzucker von durchschnittlich 4 Stunden gegenüber von Altinsulin. White[78]) berichtet von der gleichen Wirkungsverlängerung des Protamin-Insulins. Mit Zinkzusatz wurde beim pankreasdiabetischen Hund eine Verlängerung der Wirkung auf etwa 12 bis 14 Stunden von Fisher[28]) gefunden, ohne Zink war es 7 Stunden wirksam. Die maximale Wirkung von Altinsulin, Protamin-Insulin und Protamin-Zink-Insulin auf den Blutzucker könnte etwa mit 4 : 7 : 12 angesetzt werden (Martin)[61]), wobei das Ende der Protamin-Zink-Insulinwirkung deshalb besonders schwer anzugeben ist, weil durch Kumulation der folgenden Gabe die Verhältnisse unübersichtlich werden. Legt man die Beobachtungen zu Grunde, die bei der Umstellung von Altinsulin auf Protamin-

Zink-Insulin gemacht werden, so kann erst nach etwa drei Tagen mit dem Ende der Protamin-Zink-Insulinwirkung gerechnet werden.

Himsworth[52]) sieht die Hauptwirkung des Protamin-Zink-Insulins nach 8 bis 15 Stunden. Longwell[34]) fand bei intravenöser Einspritzung von Protamin-Zink-Insulin keinen sichtbaren Unterschied gegenüber der Wirkung von Altinsulin. Es sind demnach rein physikalische Verhältnisse ausschlaggebend für die später einsetzende Wirkung des Protamin-Zink-Insulins. Hiermit könnte bei dem dauernden Wechsel des Injektionsortes und damit der physikalischen Verhältnisse in den Geweben eine Beeinflussung der Resorptionsgeschwindigkeit stattfinden. Tatsächlich sind diese Störungen der Wirkung so gering, daß sie praktisch vernachlässigt werden können und nach 8 bis 12 Stunden mit der stärksten Wirkung der Insulingabe zu rechnen ist, wobei sicher schon nach 3 bis 6 Stunden eine gewisse Wirkung, wenn auch nur in sehr geringem Maße, stattfindet. Hieraus ergibt sich zwanglos die Lösung der Frage, ob man bei einer Injektion von Protamin-Zink-Insulin morgens oder abends spritzen soll. Nach der Lehre von Forsgren[79]) von der „rhythmischen Funktion" der Leber ist der Insulinbedarf gewöhnlich morgens am größten. Es war beim Kranken mit schwerer Zuckerharnruhr oft notwendig, nachts zu injizieren, um die morgendliche starke Hypoglykämie zu verhindern. Blutzuckertageskurven, die von Kranken, welche mit einer Spritze Protamin-Zink-Insulin auskamen, gewonnen wurden, zeigen den Vorteil der abendlichen Injektion ohne weiteres. Die am Abend verabfolgte Injektion wird besonders auch deshalb bevorzugt, weil kurz vor dem Schlafengehen mehr Ruhe und Zeit zur Verfügung steht, als morgens vor dem Beginn der Arbeit. Außerdem erlaubt sie am nächsten Morgen ein ausreichendes Frühstück, was gerade für die körperlich schwerarbeitende Bevölkerung von Vorteil ist. Die morgens gegebene Injektion beeinflußt die Blutzuckerkurve derart, daß ihr Minimum abends liegt, hier also eine größere Kohlehydratmahlzeit zu geben wäre mit ihrem Nachteil für den Schlaf.

Die Komabehandlung.

Die Behandlung des Koma diabetikum bleibt zum großen Teil noch ausschließlich dem Altinsulin wegen seiner schnelleren Wirkung und seiner besseren Steuerbarkeit vorbehalten, doch braucht

nicht grundsätzlich auf Protamin-Zink-Insulin verzichtet zu werden. Falta[24]) empfiehlt bei präkomatösen Fällen schon im Beginn eine gewisse Menge Protamin-Zink-Insulin zu geben und mit Altinsulin nachzuhelfen und gleichzeitig eine Dauertropfinfusion zur Auffüllung des Kreislaufes anzulegen. Umber[21]) spritzt im ausgeprägten Koma diabetikum 60 bis 120 Einheiten Depotinsulin in 1 bis 2 Spritzen am Tage, je nach Schwere und Dauer des Komas als Insulingrundlage, und von Beginn der Behandlung an verabreicht er wie früher Altinsulin, 50 Einheiten intravenös plus 50 Einheiten subkutan, ferner gibt er alle 1 bis 2 Stunden 20 bis 40 Einheiten mit Kohlehydratzufuhr kombiniert unter Kontrolle des Blutzuckers bis zum Verschwinden der Komasymptome. Erst nach 1 bis 2 Wochen, nachdem das Zuckerstoffwechselgleichgewicht wiederhergestellt ist, stellt er den Kranken wieder ausschließlich auf Depotinsulin um.

Ist eine klinische Behandlung des Komas nicht möglich, so muß von der Anwendung mit Protamin-Zink-Insulin grundsätzlich abgesehen werden, da eine Blutzuckerkontrolle bei der Verabreichung von Protamin-Zink-Insulin wegen seines unübersichtlichen Wirkungsbeginnes und den anfänglich unauffälligen Symptomen der Hypoglykämie unbedingt notwendig ist. Da erst nach 12 Stunden die maximale Wirkung des Protamin-Zink-Insulins eintritt, verbietet sich eine ausschließliche Behandlung des Komas mit Protamin-Zink-Insulin von selbst, denn je früher die Azetonämie durch Insulinzuckergaben bekämpft und zum Schwinden gebracht wird, um so besser ist es für den Kreislauf und den Stoffwechsel des Kranken. In der Klinik besteht keine Gegenindikation für eine kombinierte Behandlung, doch muß hierbei das Altinsulin nach wie vor seine zentrale Stellung behalten. Können häufige Blutzuckerkontrollen vorgenommen werden, so dürfte in der Protamin-Zink-Insulin-Anwendung dadurch vielleicht ein geringer Vorteil bestehen, weil nach dem Erreichen der Normoglykämie, die beim schweren Koma nach etwa 8 bis 12 Stunden in einer Vielzahl der Fälle eintritt, die Wirkung des Protamin-Zink-Insulins mit ihren Vorteilen gegenüber der Hypoglykämie beginnt. Fünf Komakranke erhielten, außer den üblichen Altinsulin-Dextrosegaben und Kreislaufmitteln, Insulindepots von 40 bis 60 Einheiten gesetzt. Besondere Vorteile der Depotwirkung waren jedoch nicht zu beobachten. Später wird das Depotinsulin jedoch wieder abgesetzt, denn erst nach kalorisch ausreichender Einstellung mit Altinsulin geht man auf Depotinsulin über, deshalb wurde bei der Behandlung der letzten Koma in unserer Klinik von der Anwendung des Protamin-Zink-Insulins völlig abgesehen.

Die Ein- und Umstellung auf Protamin-Zink-Insulin.

Der Arzt wird bei solchen Möglichkeiten einer Verbesserung seiner Diabetesbehandlung nicht mehr auf Depotinsuline verzichten wollen, um aber vor Enttäuschungen bewahrt zu bleiben, ist es erforderlich, sich mit der Wirkung und der Anwendungsweise des neuen Stoffes vertraut zu machen.

Bei mittelschweren und schweren Zuckerkranken empfiehlt es sich, die Ein- und Umstellung auf Protamin-Zink-Insulin in der Klinik vorzunehmen. Leicht Zuckerkranke, die täglich nur eine Spritze Altinsulin brauchen, können unbeschadet auch ambulant auf Protamin-Zink-Insulin umgestellt werden, wobei am besten $^2/_3$ der Menge an Einheiten von Protamin-Zink-Insulin gegeben werden. Hierbei tritt in den ersten Tagen eine überschießende Glykosurie auf, da erst nach vier bis sechs Tagen die volle Wirkung des Depotinsulins erreicht ist. Diese stellt sich aus der Ueberschneidung der einzelnen Injektionen, also Kumulation, und aus der Besserung der Kohlehydrattoleranz des Körpers dar (s. o.), sie dauert wesentlich länger als die mit Altinsulin. Bei mittelschwerem und schwerem Diabetes muß bis zur vollen Protamin-Zink-Insulinwirkung noch zusätzlich Altinsulin gegeben werden. Zur Dosierung des interemistisch gegebenen Altinsulins ist klinische Beobachtung notwendig. Bei der Einstellung unserer Kranken, die ja alle mit weitgehend gestörtem Stoffwechsel, meistens komatös, zur Behandlung kamen, empfahl sich zuerst die Einstellung mit Altinsulin. Sie dauerte je nach der Schwere der Krankheit zehn bis zwanzig Tage. War dann bei ausreichender Diät Urinzuckerfreiheit und ein der Norm entsprechender Nüchternblutzucker erreicht, so wurde die abends gegebene Altinsulinmenge durch Protamin-Zink-Insulin ersetzt, wobei wir letztere um fünf bis zehn Einheiten niedriger wählten. Die morgendliche Altinsulingabe wurde am nächsten Tage noch gegeben. In den folgenden Tagen wurde sie jedoch jeweils um fünf Einheiten reduziert, unter entsprechender Vergrößerung des abends gegebenen Protamin-Zink-Insulins. War dann $^2/_3$ bis $^3/_4$ der gesamt gegebenen Insulinmenge durch Protamin-Zink-Insulin ersetzt, so konnte das Altinsulin ganz weggelassen werden. Dies gelang in vier bis sechs Tagen. Besonders auffallend bei vielen unserer Kranken war die nach 14 Tagen bis drei Wochen zu beobachtende weitere Toleranzverbesserung, die eine nochmalige Reduzierung der Protamin-Zink-Insulinmenge oder eine Zulage von Kohlehydraten notwendig machte. Diese Toleranzverbesserung findet neben der Insulineinsparung durch

die wieder aufgenommene Arbeit, in dem besseren Schutz des Pankreas und seiner Eigeninsulinproduktion durch Protamin-Zink-Insulin ihre Erklärung. Bei der besonderen Form der durch Protamin-Zink-Insulin erzeugten Hypoglykämien ist es von großer Wichtigkeit, auf diese zweite, späte Toleranzverbesserung den Kranken aufmerksam zu machen, da die für ihn noch unbekannte Form der Hypoglykämie, besonders der Kopfschmerz, zwar mit Recht auf das neue Insulin zurückgeführt wird, aber die Kranken von sich aus das Protamin-Zink-Insulin nicht herabsetzen, sondern glauben, das neue Insulin sei für sie nicht verträglich.

Wirkung und Nebenwirkung von Protamin-Zink-Insulin.

In allen Fällen, in denen Altinsulin wirksam war, gelang es, Protamin-Zink-Insulin mit den oben angegebenen Vorteilen zur Anwendung zu bringen. Bei Insulinresistenz war Protamin-Zink-Insulin nicht mit größerem Vorteil zu verwenden. Als Beispiel sei die 71 Jahre alte M. K. P. angeführt, deren Zuckerkrankheit seit 14 Jahren bekannt ist und die sowohl bei Altinsulin wie auch bei Protamin-Zink-Insulin nicht urinzuckerfrei und normoglykämisch einzustellen war.

Auch bei denjenigen Kranken, die außerhalb der Klinik aus äußeren Gründen ihre Diät nicht einhielten, zeigte sich kein Vorteil durch Protamin-Zink-Insulin. Der 32 Jahre alte Kranke P. T. wurde im Anschluß an einen Unfall hypoglykämisch eingeliefert. Er war gewohnt, Insulin bei „Bedarf" zu spritzen, d. h. wenn er eine kohlehydratreiche Nahrung zu sich nahm, spritzte er 30 bis 40 Einheiten Insulin, aber nicht regelmäßig. Er gab an, dann, wenn er sich müde fühle, mehr Insulin zu spritzen und wenn er keinen Zucker im Urin habe, die Insulinmenge selbst herabzusetzen. Nach Einstellung auf Protamin-Zink-Insulin, eine Spritze mit 35 Einheiten und 80 g Kohlehydrate, wurde er urinzuckerfrei entlassen. Nach vier Tagen kam er ambulant in die Klinik, da er dauernd Kopfschmerzen habe. Wir fanden dabei einen Blutzucker von 45 mg %. Es schien in diesem Falle günstiger, wieder Altinsulin zu geben, da sich der Kranke an die schnellere Wirkung des Altinsulins gewöhnt hatte.

Bei noch zwei weiteren Kranken, die bei klinischer Behandlung gut auf Protamin-Zink-Insulin umzustellen waren, wurde, nachdem sie normoglykämisch und zuckerfrei die Klinik verließen und ihre Arbeit aufgenommen hatten, bald eine erneute Behandlung in der

Klinik notwendig. Auch hier schien es besser, da die Kranken sich an die strenge Durchführung ihres aufgestellten Diätplanes nicht halten wollten, wieder dauernd Altinsulin zu geben. Ausdrücklich ist jedoch darauf hinzuweisen, daß in allen drei Fällen äußere Gründe Veranlassung waren, wieder Altinsulin zu geben und nicht Nachteile des angewandten Protamin-Zink-Insulins.

Joslin[29]) berichtet von Ueberempfindlichkeitsreaktionen, die nach Protamin-Zink-Insulin aufgetreten waren, wobei er offen läßt, ob sie auf das Insulin, das zugesetzte Eiweiß, das Zink oder die üblichen Kresolzusätze zwecks Haltbarmachung zurückzuführen sind. Lokale Reizerscheinungen, die in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit der Haut der Kranken stehen und als Antwort auf die Kresolzusätze angesehen werden müssen, werden sich beim Präparat, das täglich intramuskulär gespritzt wird, nicht vermeiden lassen. Sie müssen in Kauf genommen werden, solange es nicht gelingt, Präparate zu schaffen, die keinerlei Desinfizientien enthalten. Auch wir haben solche Reaktionen bei der Anwendung von Protamin-Zink-Insulin beobachtet, da sie jedoch auch beim Altinsulin auftraten und erst bei Anwendung von Altinsulin ohne Desinfizientien (Novo Insulin) schwanden, glauben wir mit Recht, sie auf das Kresol zurückführen zu können.

Enthielten die Spritzen, mit denen Protamin-Zink-Insulin gegeben wurde, noch Spuren von Alkohol, so traten schwach grüne Stellen an den Injektionsstellen auf, die jedoch bald schwanden. Es handelt sich hierbei anscheinend um die Wirkung des Zinks, was um so eher glaubhaft ist, da diese Injektionen nicht die gleichlange protrahierte Wirkung aufwiesen. Andere Nebenwirkungen des Zinks sind nicht beobachtet worden. Doch kann die Möglichkeit einer Zinkintoxikation bei Dauergebrauch schon deshalb abgelehnt werden, da 500 Einheiten Insulin 1 mg Zink enthalten, Zink im Körper leicht lösliche Salze bildet und bei gewöhnlicher Ernährung täglich ein Vielfaches dieser Menge vom Körper resorbiert und ausgeschieden wird. Rabinowitch, Foster, Fowler und Corcoran[50]) konnten in schönen Tierversuchen diese Ansicht stützen. Joslin[29]) berechnete, daß 14 Jahre lang 100 Einheiten Protamin-Zink-Insulin gespritzt werden müßten, um, falls es nicht wieder ausgeschieden würde, die Hälfte der normalerweise im Körper vorhandenen Zinkkonzentration zu erreichen.

Echte allergische Reaktionen sind während der langen Beobachtungszeit von uns nicht beobachtet worden. Bei der Anwen-

dung von Altinsulin wurden sie früher hin und wieder gesehen und berichtet. Komant[80]). Auch für den Protaminzusatz läßt sich von vornherein eine Sensibilisierung nicht ablehnen, obwohl er, da es sich ja nur um sehr geringe Mengen handelt, kaum zu einem echten anaphylaktischen Schock bei Menschen führen wird. Walther und Ammon[81]) gelang es, Meerschweinchen mit Protamin zu sensibilisieren und die Tiere starben nach vier Wochen unter den schwersten Schocksymptomen als Protamin intrakardial gegeben wurde. Daß diese geringen Protaminzusätze zu Spätschäden am Gefäßapparat des Menschen führen können und vielleicht wegen ihrer parenteralen Zufuhr im Sinne eines Eiweißreizes Herdreaktionen, bei Lungentuberkulose, im Gefolge haben könnten, scheint deshalb nicht sehr wahrscheinlich, weil das Molekulargewicht des Protamins mit 1560 nach Felix und Mager[82]) nur etwa $^1/_{10}$ des reinsten Insulineiweißes ausmacht. Freudenberg[83]). Viel wahrscheinlicher ist, daß die allergischen Reaktionen bei Protamin-Zink-Insulin auf das Insulinmolekül zurückgeführt werden müssen.

Der Schwund des subkutanen Fettgewebes und das Auftreten von Oedemen wurde auch bei Protamin-Zink-Insulin beobachtet. Es ist hierin jedoch keine spezifische Reaktion auf den Komplex Protamin-Zink-Insulin zu sehen, vielmehr eine nichtgewünschte Nebenwirkung des Insulinanteiles. Dort, wo sie beobachtet wurden, waren diese Reaktionen bei Protamin-Zink-Insulin eher geringer, sicher nicht stärker.

Bei drei Kranken, bei denen eine Traubenzuckerinsulinbehandlung zum Zwecke des Leberschutzes durchgeführt wurde, kam Protamin-Zink-Insulin, jedoch ohne irgendwelche Vorteile gegenüber Altinsulin, zur Anwendung. Auch Mastkuren wurden mit Protamin-Zink-Insulin durchgeführt, wobei bei einer Kranken insofern ein Vorteil von Protamin-Zink-Insulin gegenüber Altinsulin gesehen wurde, als hypoglykämische Reaktionen bei der sehr insulinempfindlichen Kranken ausblieben.

Protamin-Zink-Insulin bei Diabetes mellitus mit Komplikationen.

Eine günstige Einwirkung von Protamin-Zink-Insulin bei Zuckerkranken, deren Leiden durch eine zweite Krankheit kompliziert ist, muß dort erwartet werden, wo dieses zweite Leiden mit dem dauernd erhöhten Blutzucker in ursächlichem Zusammenhang steht.

Für eine große Reihe von Krankheiten, die gehäuft bei Zuckerkranken auftreten, ist jedoch ein ursächlicher Zusammenhang nur vermutet, aber nicht erwiesen. Es erscheint außerdem vielleicht verfrüht, grundsätzliches über die Vor- und Nachteile von Protamin-Zink-Insulin gegenüber Altinsulin bei der kurzen Zeit der Anwendung von Protamin-Zink-Insulin aussagen zu wollen, doch sei der Vollständigkeit halber neben dem noch jetzt spärlichen Schrifttum, die bei unseren Kranken gemachten Erfahrungen hier angeführt.

Beckmann und Weitzsäcker[15]) berichten von zwei Zuckerkranken mit Lungentuberkulose, die über Monate Protamin-Zink-Insulin mit günstigem Erfolg erhalten hatten. Walther und Ammon[82]) sahen ein tuberkulöses, rasch einschmelzendes Lungeninfiltrat bei einem Zuckerkranken, der auf Depotinsulin eingestellt war. Drei unserer Kranken mit Lungentuberkulose erhalten seit einigen Monaten ohne wesentliche Störungen Protamin-Zink-Insulin. Eine Gegenindikation besteht anscheinend also nicht. Wenn man sich der Ansicht anschließen will, daß durch eine dauernde Erhöhung des Blutzuckers eine bestehende Tuberkulose in ihrem Verlauf beschleunigt wird, so würde sich die Anwendung von Protamin-Zink-Insulin durch die weitgehendere Senkung des Blutzuckertagesniveaus empfehlen, denn die Insulinanwendung bei Zuckerkranken mit Tuberkulose wird unter der Voraussetzung vorgenommen, die verminderte Resistenz gegen den Tuberkelbazillus weitgehendst zu verstärken. Dies wird am besten durch die Normalisierung des Stoffwechsels erreicht. Protamin-Zink-Insulin müßte hierbei also gegenüber Altinsulin mit Vorteil zur Anwendung gelangen können.

Ein abschließendes Urteil kann jedoch wegen der zu kurzen Beobachtungszeit noch nicht gefällt werden.

Vier Zuckerkranke mit Furunkulose, ein Zuckerkranker mit Schweißdrüsenabszessen und zwei Zuckerkranke mit quälendem Pruritus erhielten ebenfalls Protamin-Zink-Insulin. Ein beschleunigter Heilverlauf konnte zwar gegenüber Altinsulin nicht beobachtet werden, doch blieben die Kranken ohne Rezidive. Da aber diese Erkrankungen bei Altinsulin gleich günstig beeinflußt werden, ist ein besonderer Vorteil der Protamin-Zink-Insulin-Anwendung hierbei nicht offenbar.

Noch schwieriger gestaltet sich die Beurteilung der mit der Zuckerkrankheit vorkommenden Gefäßveränderungen und ihrer Beeinflussung durch Protamin-Zink-Insulin, bezw. Altinsulin. Will man der durch die Gegenregulation verursachten Ausschüttung von Adrenalin auf eine Altinsulingabe eine Verschlimmerung der diabetischen Gangrän zusprechen, so wäre durch Protamin-Zink-Insulin,

dessen Anwendung diese Gegenregulation weitgehend vermeidet, eine günstige Beeinflussung dieser Erkrankungen zu erwarten, soweit noch nicht irreparable Schäden gesetzt worden sind. Bei drei Kranken mit peripheren Durchblutungsstörungen der unteren Extremität — Schmerzen — Ameisenlaufen und Akrocyanose — traten diese Beschwerden nach Protamin-Zink-Insulin bis heute noch nicht wieder auf. Bei einem Kranken mit diabetischer Gangrän der rechten großen Zehe mußte jedoch trotz Protamin-Zink-Insulins der Unterschenkel amputiert werden. Zwei Kranke mit Polineuritis und drei Altersdiabetiker mit neuritis optica zeigten bei Protamin-Zink-Insulin-Anwendung keine auf diese speziell zurückzuführende Besserung ihrer Komplikationen.

Es ist bekannt, daß die Glukosetoleranz durch das Fieber außerordentlich ungünstig beeinflußt wird. So findet man, daß bei Zuckerkranken mit Anginen, Gelenkrheumatismus, Pneumonien u. a., die vorher vollständig mit Altinsulin im Stoffwechselgleichgewicht gehalten werden konnten, plötzlich große Mengen Zucker im Urin mit sehr hohen Blutzuckerwerten und eine außerordentlich schwer zu bekämpfende Azidosis auftreten. Nur dauernde Blut- und Urinzuckerkontrollen und entsprechende Kohlehydrat-Insulingaben sind in der Lage, diese gefürchteten Zwischenfälle zu beherrschen. Bei solchen Kranken war die Anwendung von Protamin-Zink-Insulin nicht immer zum Vorteil, teilweise war es sogar notwendig, ausschließlich Altinsulin zu geben. Wenn auch keine strikte Gegenindikation für Protamin-Zink-Insulin bei fiebernden Diabetikern besteht, so ist doch wegen der schlechteren Steuerbarkeit, auf Grund der protrahierten Wirkung, auf Altinsulin nie zu verzichten. Bei einem Kranken, der mit 45 Einheiten Protamin-Zink-Insulin im Stoffwechselgleichgewicht war, trat im Anschluß an einem grippären Effekt so große Zuckermengen im Urin auf, daß 70 Einheiten Protamin-Zink-Insulin abends, 30 Einheiten Altinsulin morgens, sowie 30 Einheiten Altinsulin mittags notwendig waren, um eine beginnende Azidosis zum Verschwinden zu bringen. Die Gefahren solcher großen Protamin-Zink-Insulin-Dosen ruhen in ihrer unübersehbaren Wirkung, die nach Abklingen des Fiebers und der damit gleichzeitig häufig schlagartig einsetzenden Verbesserung der Kohlehydrattoleranz. Es wurde deshalb zuletzt von der Protamin-Zink-Insulin-Anwendung während des Infektes völlig abgesehen.

Die Anwendung von Protamin-Zink-Insulin zur Operationsvorbereitung bei Aethernarkose hat sich in drei Fällen günstig bewährt.

Zusammenfassung.

51 Zuckerkranke unserer Klinik wurden nach Einstellung auf Altinsulin, nachdem sich ihre Kohlehydratlage bleibend gebessert hatte, auf Protamin-Zink-Insulin umgestellt unter Kontrolle des Blutzuckers durch Tageskurven. In teilweiser Bestätigung früherer Befunde konnte dabei folgendes festgestellt werden:

1. Die Zahl der bisher täglich gegebenen Injekionen konnte vermindert werden.
2. Im Durchschnitt gelang es bis zu 32 % Insulineinheiten einzusparen, bzw. die Kohlehydratmengen entsprechend zu erhöhen.
3. Die Blutzuckertageskurven zeigten einen wesentlich ausgeglicheneren Verlauf, in den günstigen Fällen bis zur völligen Angleichung an die Norm.
4. Die Kohlehydrate konnten gleichmäßiger über den ganzen Tag verteilt werden.
5. Hypoglykämische Reaktionen wurden wesentlich seltener beobachtet, obwohl das Blutzuckerniveau teilweise beträchtlich niedriger lag, sie verlaufen unter anderen Symptomen.
6. Wesentliche Unterschiede in der Verträglichkeit wurden nicht gefunden.
7. Die Einstellung auf Protamin-Zink-Insulin dauert 14 bis 20 Tage, wobei es sich empfiehlt, bei mittelschweren und schweren Zuckerkranken zuerst Altinsulin zu geben.
8. Die Umstellung erfordert 3 bis 6 Tage bis eine bleibende Kumulation erreicht ist, jedoch ist durch den weitgehenderen Schutz der körpereigenen Insulinproduktion nach weiteren 10 bis 20 Tagen eine Kohlehydratzulage, bezw. Insulinreduktion notwendig.
9. Die wesentlich langsamere Wirkung beeinflußt die kindliche Zuckerkrankheit wegen ihrer stärkeren Labilität des Blutzuckers besonders günstig.
10. Bei der Komabehandlung ist Altinsulin nach wie vor das Mittel der Wahl, doch kann Protamin-Zink-Insulin als Insulingrundlage angewendet werden.
11. Bei fieberhaften Komplikationen war die Behandlung von Altinsulin günstiger.
12. Eine Gegenindikation bei mit Komplikationen verlaufender Zuckerkrankheit wurde nicht gefunden.

Literatur.

[1]) Staub: Insulin, 2. Auflage, Berlin, Julius Springer 1925
[2]) Banting und Best: Amer. journ. of physiol. 59, 1, 479 (1922)
[3]) Campbell: Lancet 777 (1923)
[4]) Hedvall: Acta med. scand. (Stockh.) 62, 334 (1925)
[5]) Bernhardt und Strauch: J. amer. med. Assoc. 92, 1177 (1929)
[6]) Umber: Dtsch. med. Wschr. 7, 245 und folgende (1932)
[7]) Chabanier; Lobo-Onell und Lélu: Presse med. 13 (1931)
[8]) Dolfini und Deganello: Atti Soc. med. chir. Padova ecc. 12, 23 (1934)
[9]) Contini: Arch. Fisiopatologia ecc. 2, 1 (1934)
[10]) Katsch, Scholderer und Klatt: Z. klin. Med. 129, 608 (1936)
[11]) Klein und Große: Z. f. exper. Med. 98, 623 (1939)
[12]) Umber und Störring: Klin. Wschr. 47, 1710 (1936)
[13]) Gray: Endocrinology 20, 461 (1936)
[14]) Clausen: Bibl. Laeg. 128, 64 (1936)
[15]) Beckmann und Weitzsäcker: Klin. Wschr. 38, 1321 (1938)
[16]) Dr. Brunnengräber: Klin. Wschr. 47, 1639 (1937)
[17]) Raab: Z. f. exper. Med. 49, 179 (1926)
[18]) Voegtlin, Thompson und Dunn: J. of Pharmacol. 25 (1925)
[19]) Schweer: Klin. Wschr. 11, 392 (1937)
[20]) Umber, Störring und Glet: Klin. Wschr. 6, 190 (1938)
[21]) Lautenschläger und Umber: Dtsch. med. Wschr. 29, 1025 (1938)
[22]) Umber, Störring und Föllmer: Klin. Wschr. 13, 443 (1938)
[23]) Hagedorn, Jensen, Krarup und Wodstrup: J. amer. med. Assoc. 106, 177 (1936)
[24]) Falta: Klin. Wschr. 47, 1633 (1937)
[25]) Beecher und Krogh: Nature (Lond.) 1, 458 (1936)
[26]) Bertrand und Macheboeuf: Cpt. rend. hebdom. des sêances del 'acad. des sciences 182, 25, 1504 (1926)
[27]) Fisher und Scott: Biochemic. J. 29, 1055 (1935)
[28]) Scott und Fisher: J. of Pharmacol. 58, 78 (1936)
[29]) Joslin: Treatment of Diabetes mellitus, sixth Edition 1937
[30]) Root, Howard, Marble, Stotz und White: J. amer. med. Assoc. 106, 180 (1936)
[31]) Campbell, Fletscher und Kerr: Amer. J. med. Sci. 192, 585 (1936)
[32]) Möller und Thomsen: Acta med. scand. (Stockh.) 89, 308 (1936)
[33]) Boyd: J. Pediatr. 9, 417 (1936)
[34]) Longwell und Ravin: Amer. J. Physiol. 117, 453 (1936)
[35]) Schnohr: Acta chir. scand. (Stockh.) 78, 513 (1936)
[36]) Lönberg: Ugeskr. Laeg. 1011 (1936)
[37]) de Jong: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 4293 (1936)
[38]) Richardson und Bowie: Amer. J. med. Sci. 192, 764 (1936)
[39]) Rathery und de Traverse: Bull. Acad. Mêd. Paris III. s. 117, 261 (1937)
[40]) Jacobi: Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. 3, 908 (1937)
[41]) Niels: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.-Bd. 78, 685 (1936)
[42]) Sindonie: J. amer. med. Assoc. 108, 1320 (1937)
[43]) Vesa: Acta med. scand. (Stockh.) 92, 61 (1937)
[44]) Nelson, Waldo und Clyde: J. Pediatr. 10, 446 (1937)

[45]) Drysdale: J. amer. med. Assoc. 108, 1250 (1937)
[46]) Bürger, Nonnenbruch und Straub: Verh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1937
[47]) Heinsen und Reinwein: Dtsch. med. Wschr. 10, 325 (1938)
[48]) Rabinowitch, Fowler und Corcoran: Canad. med. Assoc. J. 36, 111 (1937)
[49]) Kerr: J. of Pharmacol. 58, 93 (1936)
[50]) Joslin, Wilder, Foster, Fowler, Rabinowitch und Corcoran: Canad. med. Assoc. J. 35, 239 (1936)
[51]) Bertram: Med. Klin. 36, 1188 (1938)
[52]) Himsworth: Brit. med. J. Nr. 3975, 541 (1937)
[53]) Lawrence und Archer: Brit. med. J. Nr. 3974, 487 (1937)
[54]) Fellinger, Boyd und Newcomb: Med. Klin. 52, 1733 (1937)
[55]) Ricketts: Ann. int. Med. 11, 777 (1937)
[56]) Levitt und Christy: Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. 4, 413 (1937)
[57]) Harrop jr. und Whitehill: Internat. Clin. 3, Ser. 47, 27 (1937)
[58]) Meyler und Maar: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 4045 (1937)
[59]) Boller, Pilgerstorfer, Robbers und Stoll: Med. Klin. 37, 1215 (1938)
[60]) Kestermann und Schleining: Z. klin. Med. 133, 780 (1938)
[61]) Martin: Vortrag, Med. Gesellschft. Halle; s. auch Münch. med. Wschr. 27, 1049 (1938)
[62]) Taubenhaus: Wien Arch. inn. Med. 32, 55 (1938)
[63]) Engel: Z. ärztl. Fortbldg. 35, 312 (1938)
[64]) Boulin: Bull. Soc. méd. Paris III. s. 54, 518 (1938)
[65]) Borromeo: Policlinico Sec. med. 45, 301 (1938)
[66]) Mc. Cullagh: Ann. int. Med. 11, 1979 (1938)
[67]) Hulst und Vogelenzang: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 3425 (1937)
[68]) Schwab: Bull. Acad. Méd. Paris III. s. 117, 714 (1937)
[69]) Frey: Arch. Kinderheilk. 109, 228 (1936)
[70]) Frey: Med. Klin. I. 300 (1937)
[71]) Newcomp, Dick und Schnute: J. Pediatr. 10, 437 (1937)
[72]) Cobet und Nothmann: Verh. Kongr. inn. Med. 39, 196 (1927)
[73]) Strack und Balzer: Abh. math. physik. Kl. sächs. Akad. d. Wiss. 89, 105 (1937)
[74]) Strack, Balzer und Gminder: Abh. math. physik. Kl. sächs. Akad. d. Wiss. 89, 105 und 113 (1937)
[75]) Holm: Klin. Wschr. 5, 2157 (1926)
[76]) Hedon: C. r. Soc. Biol. Paris 66, 609 (1909)
67, 792 (1909)
[77]) Umber: Stoffwechselkrankheiten, Berlin 1925
[78]) White: Canad. med. Assoc. J. 35, 153 (1936)
[79]) Forsgren: „Ueber die Rhythmik der Leberfunktion, des Stoffwechsels und des Schlafes". Stockholm 1938
[80]) Komant: Med. Welt. 1744 (1937)
[81]) Walther und Ammon: Klin. Wschr. 8, 288 (1939)
[82]) Felix und Mager: Hoppe-Seylers Z. 248, 124 (1937)
[83]) Freudenberg, K.: Z. physiol. Chem. 204, 233 (1932)

Lebenslauf.

Ich, Heinrich, Otto, Helmut Weller wurde am 2. September 1909 in Pirna a. Elbe als der Sohn des damaligen Oberveterinärs, jetzigen Generaloberveterinärs a. D. Emil Weller und seiner Ehefrau Rosa, geb. Andrae, geboren. Ostern 1916 trat ich in die Bürgerschule in Bautzen ein, besuchte ab Ostern 1920 bis 1923 das Gymnasium, ab Ostern 1924 bis 1930 die Deutsche Oberschule und legte im Herbst 1930 an dieser Schule die Reifeprüfung ab. Mit dem Studium der Zahnmedizin begann ich im Wintersemester 1930 in Jena und bestand daselbst am 17. Februar 1934 das Physikum. Ab Wintersemester 1935 setzte ich mein Studium an der Universität Halle fort und bestand daselbst am 22. Juli 1938 das zahnmedizinische Staatsexamen.

Herrn Dozent Dr. med. habil. Ratschow danke ich für die Ueberlassung des Themas, Herrn Dr. Martin für vielfache Hilfe und Anregungen. Den Firmen Dr. Fresenius, chem. pharm. Fabrik, Bad Homburg, und Allen und Hanburys dafür, daß sie uns das „A.B."-Brand-Protamin-Zink-Insulin kostenlos zur Verfügung stellten.